

研究室紹介



ゲノム医学研究センター
遺伝子構造機能部門
黒川 理樹



私たちの研究室は、2014年2月に開設10年を迎えます。部門長の黒川は、米国での13年間の研究生活の後に帰国し、本研究室を開設しました。黒川は、カリフォルニア大学サンディエゴ校医学部で、核内受容体を主体にヒト転写制御を研究してきました。そこでの成果は、転写応答配列の同定からCoactivatorとNCoRなどのCorepressorの発見に至りました。これら転写共役因子Cofactorは、ヒストンアセチル化酵素(HAT)とヒストン脱アセチル化酵素と、それぞれリンクすることを見出し、現在のエピゲノム制御の分子基盤を構築することに貢献しました。

本学着任後は、Coactivator、とりわけ、CREB結合タンパク質CBPのHAT活性による遺伝子制御の研究に集中しました。CBPとp300のHATは、ヒトHATの9割を占め、これらの異常がRTSやハンチントン病などの神経変性疾患を誘発することを示しました。これらの結果から、生理的に重要なHATには精巧な制御機構があると仮定して、そのような制御因子の探索を試みました。ヒト培養細胞の核抽出液とCBPをインキュベートすると、強力なHAT阻害活性が見られました。これを苦心の末、精製して質量分析で解析すると脂肪肉腫関連遺伝子TLS・FUSであることが分かりました。

TLSは、RNA結合タンパク質であり、RNAプロセッシングに関与することが知られていました。HAT阻害因子としてのTLSは、GGUGという共通配列を持ったRNAの結合が、その阻害活性に必須であることを明らかにしました。そして、cyclin D1プロモーター領域から転写される新規の非コードRNA(noncoding RNA: ncRNA)がTLSに結合して阻害活性を発現させることも示しました。この成果は、長鎖ncRNA(long ncRNA: lncRNA)がエピゲノム制御に関与して、転写を制御するという新規性の高いものです(Nature, 2008)。この研究を基盤に、lncRNAの生理機能の解明を進めてい

ます。ヒトゲノムの9割は遺伝子をコードしない非コード領域ですが、その大半はlncRNAとして転写されます。従って、lncRNAの役割を明らかにすることは、ヒトゲノム機能を完全に理解することになると期待しています。そして、がんや生活習慣病、神経変性疾患など多くの疾患にlncRNAの関与が想定され、関連したトランスレショナル研究も進めています。

当研究室は、リウマチ膠原病科との共同研究や、造血腫瘍科の大学院生の講義も担当しております。臨床各科との共同研究を積極的に展開しておりますので、ご興味のある先生は遠慮なくご連絡ください。

主要論文

- 1) Hörlein JA, Näär A, Heinzl T, Torchia J, Gloss B, Kurokawa R, Kamei Y, Ryan A, Söderström M, Glass CK and Rosenfeld MG. Ligand-independent repression by the thyroid hormone receptor is mediated by a nuclear receptor co-repressor, N-COR. *Nature* (article) 1995;377:397-404.
- 2) Kamei Y, Xu L, Heinzl T, Torchia J, Kurokawa R, Gloss B, Lin S-C, Heyman RA, Rose DW, Glass CK and Rosenfeld MG. A CBP integrator complex mediates transcriptional activation and AP-1 inhibition by nuclear receptors. *Cell* 1996;85:403-14.
- 3) Kurokawa R, Kalafus D, Oglisatro M-H, Kiousi C, Xu L, Torchia J, Rosenfeld MG and Glass CK. Differential use of CREB binding protein-coactivator complexes. *Science* 1998;279:700-3.
- 4) Nolte RT, Wisely GB, Westin S, Cobb JE, Lambert MH, Kurokawa R, Rosenfeld MG, Wilson TM, Glass CK and Milburn MV. Ligand binding and co-activator assembly of the peroxisome proliferator-activated receptor- γ . *Nature* (article) 1998;395:137-43.

- 5) Steffan JS, Bodai L, Pallos J, Poelman M, McCampbell A, Apostol BL, Kazantsev A, Schmidt E, Zhu Y-Z, Greenwald M, Kurokawa R, Housman DE, Jackson GR, Marsh JL and Thompson LM. Histone deacetylase inhibitors arrest polyglutamine-dependent neurodegeneration in *Drosophila*. *Nature* 2001;413:739-43.
- 6) Wang X, Arai S, Song X, Reichart D, Du K, Pascual G, Tempst P, Rosenfeld MG, Glass CK and Kurokawa R. Induced ncRNAs allosterically modify RNA binding proteins in cis to inhibit transcription. *Nature* 2008;454:126-30.
- 7) Kurokawa R. Long noncoding RNA as a regulator for transcription. In: Ugarkovi , Đ. (ed) *Prog Mol Subcell Biol* 2011;51:29-41.
- 8) Takahama K, Sugimoto C, Arai S, Kurokawa R and Oyoshi T. Loop lengths of G-quadruplex structures affect the G-quadruplex DNA binding selectivity of the RGG motif in ewing's sarcoma. *Biochemistry* 2011;50:5369-78. doi:10.1021/bi2003857.
- 9) Takahama K, Takada A, Tada S, Shimizu M, Sayama K, Kurokawa R and Oyoshi T. Regulation of telomere length by G-quadruplex telomere DNA- and TERRA-binding protein TLS/FUS. *Chem Biol* 2013;20:341-50. doi: 10.1016/j.chembiol.2013.02.013.
- 10) Fujimoto K, Arai S, Matsubara M, Du K, Araki Y, Matsushita A, Kurokawa R. Implicated role of liposarcoma related fusion oncoprotein TLS-CHOP in the dysregulation of arginine-specific methylation through PRMT1. *Cell Biology* 2013;1:18-23. doi: 10.11648/j.cb.20130102.11.